



DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL, ESTRESSE OXIDATIVO NO DIABETES MELLITUS TIPO 2: BASES FISIOPATOLÓGICAS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E SUPLEMENTARES PARA PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÃO DA INFLAMAÇÃO METABÓLICA

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND OXIDATIVE STRESS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PATHOPHYSIOLOGICAL BASES AND THERAPEUTIC AND SUPPLEMENTARY STRATEGIES FOR THE PREVENTION OF METABOLIC INFLAMMATION COMPLICATIONS

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2: BASES FISIOPATOLÓGICAS Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y SUPLEMENTARIAS PARA LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA INFLAMACIÓN METABÓLICA

Celio Bispo de Souza¹

DOI: 10.54899/dcs.v23i88.4777

Recibido: 28/02/2026 | Aceptado: 02/03/2026 | Publicación en línea: 12/03/2026.

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição crônica complexa caracterizada por hiperglicemia persistente, resistência à insulina, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inflamação, processos que se retroalimentam e contribuem para o envelhecimento inflamatório e o surgimento de complicações vasculares. Objetivo: Analisar a relação entre disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e envelhecimento inflamatório no DM2, discutindo estratégias terapêuticas integradas voltadas à prevenção de inflamação metabólica diabética prevenindo complicações. Métodos: Revisão narrativa estruturada, de caráter descritivo-analítico, baseada em fontes secundárias originais e de revisão, diretrizes e documentos oficiais selecionadas por pertinência temática a partir de descritores relacionados a DM2, com critério de inclusão de publicação científica com tema relacionados a mitocôndria, estresse oxidativo, inflamação, envelhecimento, neuropatia diabética, pé diabético, antioxidantes e exercício físico. Resultados: Foram identificadas intervenções farmacológicas e não farmacológicas com potencial para reduzir danos oxidativos e inflamatórios, incluindo o uso de ácido alfa-lipoico, levedo de cerveja, magnésio dimalato, vitamina b12, vitamina d3 e vitamina C, ômega 3, antidiabéticos modernos, educação em saúde e cuidados com os pés. Evidências apontam que o controle glicêmico intensivo e a modulação do estresse oxidativo retardam a progressão das complicações e melhoram parâmetros neurológicos. Conclusão: A compreensão da tríade mitocôndria– estresse oxidativo– inflamação e sua interação com o envelhecimento inflamatório embasa estratégias terapêuticas integradas que visam não apenas o controle glicêmico, mas também a proteção vascular e neural e a promoção de melhor qualidade de vida no DM2.

¹ Doutorando em Ciência da Saúde, Ivy Enber Christian University (IECU), Orlando, Florida, Estados Unidos. E-mail: contact@enberuniversity.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-2197-7370>

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2. Mitocôndria. Estresse Oxidativo e Inflamação.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex chronic condition characterized by persistent hyperglycemia, insulin resistance, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and inflammation processes that reinforce one another and contribute to inflammatory aging and the development of vascular complications. Objective: To analyze the relationship between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, and inflammatory aging in T2DM, discussing integrated therapeutic strategies aimed at preventing diabetic metabolic inflammation and its complications. Methods: A structured narrative review with a descriptive-analytical approach, based on original and review secondary sources, guidelines, and official documents selected according to thematic relevance using descriptors related to T2DM. Inclusion criteria comprised scientific publications addressing mitochondria, oxidative stress, inflammation, aging, diabetic neuropathy, diabetic foot, antioxidants, and physical exercise. Results: Pharmacological and non-pharmacological interventions with potential to reduce oxidative and inflammatory damage were identified, including the use of alpha-lipoic acid, brewer's yeast, magnesium dimalate, vitamin B12, vitamin D3, vitamin C, omega-3 fatty acids, modern antidiabetic agents, health education, and foot care. Evidence indicates that intensive glycemic control and modulation of oxidative stress delay the progression of complications and improve neurological parameters. Conclusion: Understanding the mitochondria–oxidative stress–inflammation triad and its interaction with inflammatory aging supports integrated therapeutic strategies that aim not only at glycemic control but also at vascular and neural protection and the promotion of better quality of life in individuals with T2DM.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus. Mitochondria. Oxidative Stress and Inflammation.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una condición crónica compleja caracterizada por hiperglucemia persistente, resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación, procesos que se retroalimentan y contribuyen al envejecimiento inflamatorio y al desarrollo de complicaciones vasculares. Objetivo: Analizar la relación entre disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación y envejecimiento inflamatorio en la DM2, discutiendo estrategias terapéuticas integradas orientadas a la prevención de la inflamación metabólica diabética y sus complicaciones. Métodos: Revisión narrativa estructurada, de carácter descriptivo-analítico, basada en fuentes secundarias originales y de revisión, guías y documentos oficiales seleccionados por relevancia temática a partir de descriptores relacionados con la DM2. Los criterios de inclusión consideraron publicaciones científicas relacionadas con mitocondrias, estrés oxidativo, inflamación, envejecimiento, neuropatía diabética, pie diabético, antioxidantes y ejercicio físico. Resultados: Se identificaron intervenciones farmacológicas y no farmacológicas con potencial para reducir el daño oxidativo e inflamatorio, incluyendo el uso de ácido alfa-lipoico, levadura de cerveza, magnesio dimalato, vitamina B12, vitamina D3, vitamina C, ácidos grasos omega-3, antidiabéticos modernos, educación en salud y cuidado de los pies. La evidencia indica que el control glucémico intensivo y la modulación del estrés oxidativo retrasan la progresión de las complicaciones y mejoran los parámetros neurológicos. Conclusión: La comprensión de la tríada mitocondria–estrés oxidativo–inflamación y su interacción con el envejecimiento inflamatorio fundamenta estrategias terapéuticas integradas que buscan no solo

el control glucémico, sino también la protección vascular y neural y la promoción de una mejor calidad de vida en la DM2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2. Mitocondria. Estrés Oxidativo e Inflamación.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constitui um conjunto de distúrbios metabólicos crônicos caracterizados por hiperglicemia persistente, resistência à insulina e alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, que favorecem o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares e se articulam a um estado de inflamação crônica que conectam hiperglicemia, inflamação e dano tecidual em diferentes órgãos e sistemas, com repercussões importantes sobre nervos periféricos e vasos sanguíneos (Santos et al., 2022; Barbosa et al., 2010; Ceriello, 2006; Vilar, 2020; Silva et al., 2015; Duarte Junior et al., 2024).

A mitocôndria ocupa posição estratégica nesse processo por ser a principal fonte de EROs derivadas da cadeia de transporte de elétrons e, simultaneamente, integrar fosforilação oxidativa, oxidação de substratos energéticos e regulação do estado redox, de modo que sua disfunção contribui para amplificar o estresse oxidativo, a inflamação e o dano estrutural em nervos e vasos, favorecendo neuropatia diabética, doença arterial periférica, úlceras em pés e amputações.

Do ponto de vista conceitual, o estado redox celular corresponde ao equilíbrio dinâmico entre a produção de EROs e a capacidade dos sistemas antioxidantes em neutralizá-las, mantendo a homeostase. Quando esse equilíbrio se rompe em favor dos oxidantes, instala-se o estresse oxidativo, com repercussões sobre lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Em formulação clássica, "o estresse oxidativo decorre de um desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante" (Barbosa et al., 2010, p. 629), intensificando a oxidação de biomoléculas e podendo culminar em perda de função biológica e dano celular e tecidual progressivo em condições crônicas como o DM2 (Barbosa et al., 2010).

Em condições fisiológicas, pequenas quantidades de EROs participam de vias de sinalização e modulam respostas adaptativas, porém o excesso de radicais livres associa-se à resistência à insulina, disfunção de células beta pancreáticas e maior risco de complicações

diabéticas (Santos et al., 2022). Em outras palavras, o sistema redox pode ser compreendido como um sistema bioquímico especializado que controla o estresse oxidativo por meio de reações de oxidação e redução envolvendo espécies reativas, antioxidantes e alvos biológicos, como proteínas e lipídios (Souza, 2019), no qual os antioxidantes celulares enzimáticos e não enzimáticos têm a função de "inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres e/ou espécies reativas" (Barbosa et al., 2010, p. 636).

No DM2, a hiperglicemia crônica leva ao aumento do fluxo de glicose por vias metabólicas como a via dos polióis, a formação de produtos de glicação avançada (AGEs), a ativação da proteína quinase C e da via da hexosamina, mecanismos que intensificam a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e promovem disfunção endotelial. Em revisão sobre estresse oxidativo no diabetes, Ceriello (2006) demonstra que a glicose em excesso aumenta a atividade da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, gerando sobrecarga de EROs, dano ao DNA, lipídios e proteínas e ativação de vias pró-inflamatórias, como NF- κ B, que elevam citocinas inflamatórias (Ceriello, 2006). Esse processo inflamatório e oxidativo afeta diretamente o sistema nervoso periférico e os vasos sanguíneos, favorecendo neuropatia diabética e doença vascular periférica que podem culminar em necrose e amputações.

Em revisão sobre neuropatia diabética, Vilar (2020) descreve que o excesso intracelular de glicose aumenta o fluxo da via dos polióis, com acúmulo de sorbitol e frutose, consumo de NADPH e redução de antioxidantes endógenos, o que gera estresse oxidativo, edema axonal e danos às células de Schwann, contribuindo para perda de condução nervosa (Vilar, 2020; Ceriello, 2006). Paralelamente, a associação entre hiperglicemia, AGEs e estresse oxidativo induz lesão endotelial, espessamento da membrana basal, redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e aumento da vasoconstrição, favorecendo isquemia em tecidos distais e comprometimento da perfusão em membros inferiores (Silva et al., 2015).

As diretrizes brasileiras sobre pé diabético ressaltam que a interação entre neuropatia periférica, deformidades, sobrecarga mecânica e doença vascular periférica aumenta o risco de ulceração, infecção e amputações, compreendendo o pé diabético como resultado da somatória de fatores neurológicos, vasculares e infecciosos (Duarte Junior et al., 2024).

Articulado a esse quadro, o conceito de "envelhecimento inflamatório" (inflammaging) descreve um estado de inflamação crônica de baixa intensidade associado ao envelhecimento, no qual o aumento sustentado de EROs, citocinas pró-inflamatórias e alterações mitocondriais contribui para maior vulnerabilidade a doenças crônicas, incluindo o DM2. Em pessoas com

diabetes, a coexistência de hiperglicemia, estresse oxidativo e inflamação acelera esse processo, favorecendo a instalação de neuropatia diabética, doença arterial periférica e ulcerações em pés, com consequente aumento do risco de infecções e amputações (Ceriello, 2006; Vilar, 2020; Duarte Junior et al., 2024).

O objetivo Especificamente, busca-se: discutir os principais mecanismos bioquímicos e fisiopatológicos que conectam hiperglicemia, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inflamação crônica de baixo grau; descrever a forma de intervenção terapêutica para controlar a inflamação em diabetes mellitus tipo 2.

A metodologia trata-se de uma revisão de análise de conteúdo, estruturada, de caráter descritivo-analítico, baseada em fontes secundárias em língua portuguesa, incluindo artigos originais e de revisão, diretrizes clínicas e documentos oficiais, selecionados por pertinência temática a partir de descritores relacionados a DM2, mitocôndria, estresse oxidativo, inflamação, envelhecimento, neuropatia diabética, pé diabético, antioxidantes e exercício físico. A análise do material buscou integrar evidências sobre mecanismos fisiopatológicos e intervenções terapêuticas, com destaque para o papel da mitocôndria na produção de EROs e na regulação do estado redox, bem como para os efeitos de estratégias farmacológicas e não farmacológicas na modulação do estresse oxidativo, na redução da inflamação e na prevenção de complicações em pés e membros inferiores.

A pergunta desta pesquisa é: Em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, a adoção de estratégias terapêuticas integradas voltadas à redução do estresse oxidativo e da inflamação, quando comparada ao manejo convencional focado apenas no controle glicêmico, contribui para reduzir a inflamação?

Assim, este trabalho delinea um quadro teórico em que a tríade mitocôndria–estresse oxidativo–inflamação, articulada ao conceito de envelhecimento inflamatório, oferece uma chave explicativa para compreender a alta carga de neuropatia diabética, doença vascular periférica e pé diabético em pessoas com DM2, justificando a necessidade de abordagens terapêuticas integradas.

REFERENCIAL TEÓRICO

Biomarcadores Envolvido no Processo Inflamatório em Diabetes Mellitus Tipo 2

A fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está intimamente relacionada à hiperglicemia crônica, que aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) na mitocôndria e em outras vias metabólicas, desencadeando estresse oxidativo, inflamação e dano cumulativo a vasos sanguíneos e fibras nervosas. Na microcirculação, esse ambiente pró-oxidante e pró-inflamatório favorece disfunção endotelial, espessamento da membrana basal, redução do óxido nítrico e isquemia, enquanto nos nervos periféricos ocorre degeneração axonal e desmielinização, o que contribui para o desenvolvimento de neuropatia diabética e maior risco de úlceras e amputações de membros inferiores (Vilar, 2020).

Entre os marcadores de estresse oxidativo, destacam-se:

Malondialdeído (MDA) e TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico), que refletem peroxidação lipídica. Shabalala (2022) descreve que "biomarcadores de peroxidação lipídica, incluindo níveis elevados de TBARS, foram significativamente maiores no plasma de pacientes com DM2 em comparação com controles", indicando associação direta entre estresse oxidativo e resistência à insulina (Shabalala, 2022). Atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), frequentemente reduzidas em indivíduos com DM2, o que sinaliza menor capacidade de defesa antioxidante. Ceriello aponta que o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante constitui eixo central na fisiopatologia das complicações diabéticas (Ceriello, 2006). Glutathione reduzida (GSH) e oxidada (GSSG), utilizadas para estimar o estado redox celular, com redução de GSH e aumento da razão GSSG/GSH em condições de hiperglicemia crônica.

No campo dos marcadores inflamatórios, os mais estudados em diabetes tipo 2 incluem: Proteína C reativa (PCR), especialmente PCR ultrasensível (PCR-us), alfa-1-glicoproteína ácida e fibrinogênio, proteínas de fase aguda produzidas pelo fígado. Em estudo clássico, Piccirillo e colaboradores observaram que "os diabéticos podem apresentar níveis elevados das proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa, a alfa-1-glicoproteína ácida e o fibrinogênio", associando esses achados a maior inflamação vascular e risco cardiovascular (Piccirillo et al., 2004).

Diabete mellitus que não controlam a glicemia, favorece o desencadeamento de citocinas

pró-inflamatórias², como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β) e, em alguns estudos, IL-17. Revisão sobre diabetes e citocinas pró-inflamatórias relata que pacientes diabéticos apresentam concentrações plasmáticas elevadas de IL-6, IL-17 e TNF- α , contribuindo para resistência à insulina, disfunção endotelial e maior risco de complicações (Silva; Medeiros; Lopes, 2013). Homocisteína, considerada marcador inflamatório e de risco cardiovascular, frequentemente aumentada em indivíduos com síndrome metabólica e DM2. Em estudo sobre inflamação e síndrome metabólica, Batista (2014) aponta que "os marcadores inflamatórios analisados consistiram em TNF- α , homocisteína, IL-6 e PCR", evidenciando o papel combinado desses biomarcadores na avaliação de risco cardiometabólico (Batista, 2014).

Do ponto de vista terapêutico, o controle glicêmico rigoroso é o primeiro passo para reduzir o estímulo fisiopatológico que alimenta estresse oxidativo e inflamação. Estudos clássicos, como o UKPDS, demonstraram que o controle mais estrito da glicemia reduz significativamente a incidência de complicações microvasculares, incluindo neuropatia e nefropatia, quando comparado a um controle menos rigoroso, evidenciando a importância da insulinoterapia e de outros agentes hipoglicemiantes na prevenção de lesões em vasos e nervos (Ukpds, 1998). Nesse contexto, insulinas e antidiabéticos orais reduzem a glicemia e a variabilidade glicêmica, diminuindo a sobrecarga mitocondrial, a formação de produtos de glicação avançada (AGEs) e a ativação de vias pró-oxidantes, o que atenua a inflamação vascular e neural.

Estratégias para Controle do Processo Inflamatório em Diabetes Mellitus Tipo 2

Entre as intervenções farmacológicas adjuvantes, destacam-se os antioxidantes específicos, como o ácido alfa-lipóico e a vitamina E (alfa-tocoferol), que neutralizam radicais livres e regeneram antioxidantes endógenos, ajudando a preservar a integridade de membranas

² **PCR-us**: *Proteína C-Reativa ultrasensível* marcador inflamatório de alta sensibilidade associado a inflamação sistêmica de baixo grau e risco cardiovascular. **IL-6** – *Interleucina-6* Citocina pró-inflamatória envolvida na resposta imune, na resistência à insulina e na ativação hepática da síntese de PCR. **TNF- α** – *Fator de Necrose Tumoral alfa* Citocina pró-inflamatória central na fisiopatologia da resistência insulínica e da disfunção endotelial. **IL-1 β** – *Interleucina-1 beta* Citocina pró-inflamatória produzida principalmente após ativação do inflamassoma, relacionada à progressão do dano vascular. **IL-17** – *Interleucina-17* Citocina associada à resposta inflamatória crônica e ao recrutamento de neutrófilos, implicada em doenças metabólicas e autoimunes. **Homocisteína** Aminoácido sulfurado cuja elevação plasmática está associada a disfunção endotelial, estresse oxidativo e maior risco cardiovascular.

celulares e mitocôndrias. Em ensaio clínico, Oliveira (2008) mostrou que a suplementação combinada de ácido alfa-lipóico e alfa-tocoferol em pacientes com DM2 reduziu marcadores de estresse oxidativo e melhorou parâmetros metabólicos, sugerindo benefício adicional sobre resistência à insulina e inflamação (Oliveira, 2008).

A neuropatia diabética resulta de uma fisiopatologia marcada por hiperglicemia crônica, estresse oxidativo, inflamação e isquemia de nervos periféricos. Grassi (2024) descreve que a neuropatia diabética decorre da "combinação de mecanismos metabólicos e vasculares, nos quais o excesso de glicose leva à geração de espécies reativas de oxigênio, inflamação e comprometimento da microcirculação neural" (Grassi, 2024, p. 5), provocando degeneração axonal, desmielinização e perda progressiva de fibras nervosas. Autores que revisam o uso de antioxidantes no diabetes reforçam que o ácido alfa-lipóico reduz o estresse oxidativo em nervos distais, melhora o fluxo sanguíneo neural e alivia sintomas neuropáticos, apontando para potencial efeito protetor sobre fibras nervosas em estágios iniciais de neuropatia (Bhatti, 2005; Johansen, 2005). Em revisão sobre complicações neurológicas do diabetes, Silva e colaboradores ressaltam que "compostos antioxidantes que previnem a formação e/ou neutralizam os radicais livres oriundos do estresse oxidativo podem ter um papel relevante no tratamento das complicações neurológicas do diabetes mellitus" (Silva et al, 2015, p. 120).

A interação entre estresse oxidativo, inflamação e disfunção mitocondrial emerge como eixo patogênico pivotal no envelhecimento inflamatório ("inflammaging") em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), no qual a produção crônica de espécies reativas de oxigênio (EROs) e citocinas pró-inflamatórias acelera o declínio funcional de vasos e nervos periféricos (Newsholme; Cruzat; Mendes da Silva, 2022). Newsholme, Cruzat e Mendes da Silva (2022) argumentam que, na polineuropatia diabética, a hiperglicemia induz sobreprodução de EROs, perda de fibras mielinizadas e ativação de vias pró-inflamatórias, enquanto a redução da atividade de enzimas antioxidantes agrava a disfunção endotelial e a resistência à insulina. Como afirmam diretamente os autores, "a hiperglicemia promove sobreprodução de EROs, perda de fibras mielinizadas e ativação de vias pró-inflamatórias" (Newsholme; Cruzat; Mendes da Silva, 2022, p. 3), destacando a interconexão desses mecanismos. Complementarmente, Feldman, Nave, et al. (2019) corroboram indiretamente essa visão ao demonstrarem, em modelos experimentais, que o estresse oxidativo mitocondrial acelera a degeneração nervosa em contextos hiperglicêmicos. Por outro lado, Callaghan, Price e Feldman (2020) enfatizam que intervenções farmacológicas, como inibidores de SGLT2, melhoram o controle glicêmico e reforçam o sistema antioxidante

mitocondrial, retardando o "inflammaging" e a progressão da neuropatia diabética. Callaghan, Price e Feldman (2020, p. 307) afirmam diretamente: "estratégias que reduzem o estresse oxidativo podem mitigar a progressão neuropática". Assim, tais abordagens farmacológicas representam uma promissora via terapêutica para preservar a funcionalidade neural em DM2.

No nível mitocondrial, a hiperglicemia aumenta o fluxo de elétrons na cadeia respiratória, favorecendo o escape de elétrons e a formação de superóxido, o que compromete a fosforilação oxidativa, reduz a produção eficiente de ATP e aumenta o dano oxidativo em proteínas da cadeia respiratória. Antioxidantes como o ácido alfa-lipóico atuam como cofatores na produção de energia mitocondrial e exercem ação redutora sobre EROs, contribuindo para restaurar o equilíbrio redox e melhorar a eficiência bioenergética das células. Oliveira (2008) destaca que o uso combinado de ácido alfa-lipóico e alfa-tocoferol "tem demonstrado papel na redução do estresse oxidativo e melhora da ação da insulina na utilização da glicose pelos diversos tecidos do corpo", implicando benefício indireto sobre a função mitocondrial (Oliveira, 2008, p. 45).

Entre os antidiabéticos orais modernos, destacam-se os inibidores de SGLT2 (como empagliflozina e dapagliflozina) e os agonistas do receptor de GLP-1 (como liraglutida e semaglutida), que vão além do controle glicêmico e apresentam efeitos anti-inflamatórios e cardiometabólicos relevantes. Figueiredo et al. (2025) relatam que os inibidores de SGLT2 promovem glicosúria, aumentam a sensibilidade à insulina, reduzem rigidez arterial e melhoram a função endotelial, contribuindo para menor estresse oxidativo e melhor proteção de vasos sanguíneos em pacientes com DM2. Em revisão integrativa sobre desfechos cardiovasculares, Santos et al. (2024) descrevem que agonistas de GLP-1 reduzem eventos cardiovasculares maiores e melhoram o perfil cardiometabólico, com impacto sobre obesidade, dislipidemia e inflamação sistêmica, indo além da redução da hemoglobina glicada (Santos et al., 2024). De forma semelhante, inibidores de SGLT2 mostraram reduzir eventos cardiovasculares adversos, hospitalizações por insuficiência cardíaca e complicações renais, sugerindo efeito protetor global sobre endotélio e microcirculação.

Do ponto de vista da fisiopatologia mitocondrial e inflamatória, evidências recentes indicam que essas classes farmacológicas modulam vias associadas ao estresse oxidativo e à função energética celular. Giroba (2025) ressalta que inflamação e estresse oxidativo são centrais na progressão do DM2 e que fármacos capazes de reduzir a sobrecarga mitocondrial, melhorar a sensibilidade à insulina e atenuar a ativação de vias pró-inflamatórias, como NLRP3 e NF- κ B, podem preservar a função mitocondrial e retardar o dano a longo prazo (Gieroba, 2025). Nesse

contexto, agonistas de GLP-1 têm demonstrado efeitos neuroprotetores consistentes, com redução da neuroinflamação, diminuição do estresse oxidativo, preservação da função mitocondrial e melhora da viabilidade de neurônios em modelos experimentais, sugerindo potencial benefício sobre fibras nervosas em pessoas com DM2 (Montes et al., 2025). Em síntese, inibidores de SGLT2 ajudam a reduzir glicemia, pressão intraglomerular, estresse oxidativo e inflamação vascular, favorecendo proteção de vasos sanguíneos e, indiretamente, dos tecidos nervosos, enquanto agonistas de GLP-1, além de melhorar o controle glicêmico e o peso corporal, exercem ações anti-inflamatórias e efeitos favoráveis sobre a mitocôndria e o sistema nervoso.

Essas intervenções farmacológicas modernas não substituem a insulinoterapia quando indicada, mas podem ser associadas ao tratamento convencional, compondo estratégia integrada que visa atenuar o processo inflamatório, reduzir a disfunção mitocondrial e melhorar a oferta de energia celular, fundamental para preservar vasos e nervos em pessoas com DM2. Paralelamente, as intervenções não farmacológicas têm papel central na reversão parcial da fisiopatologia. O exercício físico regular melhora a sensibilidade à insulina, reduz a glicemia e favorece adaptações antioxidantes no músculo e em outros tecidos; em estudo com diabéticos e neuropatia, Silva (2022) observou que 8 a 12 semanas de treinamento aeróbico melhoraram o controle glicêmico e os sintomas da neuropatia periférica (Silva, 2022). Prestes et al. (2019), citados por Ferreira (2022), mostraram aumento de glutathione e melhora de marcadores de estresse oxidativo em indivíduos com DM2, "o que pode ser visualizado como um fator de diminuição de inflamação, característica da DM2, e uma possível estratégia para o controle da doença e melhoria da qualidade de vida" (Prestes et al., 2019, apud Ferreira, 2022).

A educação em cuidado com os pés, associada ao exame regular, à escolha adequada de calçados e ao manejo precoce de lesões, é componente essencial da prevenção de úlceras e amputações. As diretrizes brasileiras ressaltam que a prevenção da neuropatia periférica diabética e do pé diabético exige "abordagem multifatorial, incluindo controle glicêmico, controle de fatores de risco cardiovasculares e educação sistemática do paciente para o autocuidado" (Sociedade brasileira de diabetes, 2025). As Linhas de Cuidado do Ministério da Saúde orientam que o calçado para pessoas com diabetes deve ser "fechado, de couro ou tecido, ajustado aos pés, sem áreas de pressão, com solados antiderrapantes, bico quadrado ou levemente arredondado, com fechamento em velcro ou cadarço, forrado, sem costuras ou rebarbas" (Ministério da saúde, 2018). A SBD recomenda evitar andar descalço, mesmo em casa, e usar calçados confortáveis, fechados, com meias macias sem costuras ou elásticos apertados, orientando: "Evite ficar

descalço, use um calçado confortável, adequado para o tamanho do pé, sem costuras internas" (Sociedade brasileira de diabetes, 2021, p. 30). Para pessoas com maior risco de ulceração, diretrizes nacionais e internacionais, alinhadas ao consenso IWGDF, indicam calçados terapêuticos que reduzam a pressão plantar e auxiliem na prevenção de úlceras (Duarte Junior et al., 2024; Sociedade brasileira de diabetes, 2025). Revisão integrativa nos anais da SOBEST concluiu que "a escolha e o uso adequado do calçado têm sido reconhecidos como elementos fundamentais na redução do risco de recorrência de úlceras nos pés de pessoas com diabetes" (Lima et al., 2024, p. 3).

Diversos micronutrientes e compostos bioativos vêm sendo estudados como adjuvantes no controle do processo inflamatório e na proteção mitocondrial em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, embora não substituam o tratamento antidiabético convencional.

O magnésio participa da atividade de mais de 300 enzimas, incluindo aquelas ligadas ao metabolismo da glicose, à fosforilação oxidativa e à estabilidade de membranas celulares. Relato de revisão clínica indica que a depleção de magnésio está associada à resistência à insulina, pior controle glicêmico e maior risco de neuropatia, enquanto a reposição pode melhorar parâmetros metabólicos e ter efeito neuroprotetor (Oliveira, 2024). Em síntese, níveis adequados de magnésio favorecem o funcionamento de bombas iônicas e da cadeia respiratória mitocondrial, ajudando a reduzir disfunção energética e inflamação em tecidos-alvo.

A vitamina C é um antioxidante hidrossolúvel que neutraliza espécies reativas de oxigênio no meio aquoso, regenera outros antioxidantes e protege proteínas e lipídios do dano oxidativo. Revisões sobre suplementação em diabetes relatam redução de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, como IL-8, MCP-1 e GSH oxidado, em alguns estudos, embora os resultados ainda sejam heterogêneos (Emilly, 2021). Indiretamente, ao diminuir o estresse oxidativo, a vitamina C pode preservar componentes da cadeia respiratória mitocondrial e atenuar a perda de função dessas organelas.

A vitamina B12 é essencial para o metabolismo de homocisteína e para a integridade da bainha de mielina; sua deficiência, comum em pacientes em uso prolongado de metformina, associa-se a neuropatia periférica e pior função neurológica. A Sociedade Brasileira de Diabetes alerta que a hipovitaminose B12 pode agravar sintomas neuropáticos e recomenda monitorização e reposição em usuários crônicos de metformina, justamente para evitar dano neuronal adicional e prejuízo funcional (Sociedade brasileira de diabetes, 2021). Assim, a correção da deficiência de B12 não atua diretamente na mitocôndria, mas proteger neurônios e fibras periféricas, o que é

relevante no contexto da neuropatia diabética.

A vitamina D3 tem papel imunomodulador e pode influenciar resistência à insulina, estresse oxidativo e inflamação. Revisão narrativa sobre suplementação de vitamina D em diabéticos concluiu que a maioria dos estudos encontrou "redução de marcadores inflamatórios e de HbA1c, melhora na resistência insulínica, nos marcadores HOMA- β e HOMA-IR e no estresse oxidativo" em pacientes com deficiência que receberam doses elevadas da vitamina (Emilly, 2021, p. 32). Outra revisão em idosos com DM2 mostrou que a suplementação de vitamina D reduziu biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, sugerindo proteção vascular e metabólica associada à modulação de vias mitocondriais (Santos; Silva; Barbosa, 2022).

A vitamina K2, frequentemente estudada em associação à vitamina D, está relacionada à carboxilação de proteínas dependentes de vitamina K, como a osteocalcina e a proteína Gla da matriz, implicadas na saúde óssea e vascular. Evidências iniciais sugerem que a combinação D3 + K2 pode favorecer o equilíbrio cálcio-ósseo e reduzir calcificação vascular, o que, em pessoas com diabetes, pode contribuir para melhor função da microcirculação e menor inflamação, embora os dados ainda sejam limitados e baseados em estudos pequenos (Lima et al., 2023).

Os ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA) são dos componentes adjuvantes mais bem documentados no contexto inflamatório do DM2. Revisão de ensaios clínicos randomizados concluiu que "a suplementação de ômega-3 em indivíduos com DM2 tem ação hipotriglicéidêmica, reduz o índice aterogênico e citocinas inflamatórias, melhorando a resistência insulínica, o perfil lipídico e inflamatório dos indivíduos" (Oliveira; Santos; Mendes, 2023). O CRNUTRI/USP destaca que o ômega-3 está associado à diminuição de marcadores inflamatórios, melhora da função endotelial e maior sensibilidade à insulina, em parte por aumentar a adiponectina e modular o metabolismo mitocondrial em músculo esquelético (Crnutri, 2016). Em modelo experimental, Lobato (2025) mostrou que o óleo de peixe "apresentou efeito anti-inflamatório notável ao reduzir os perfis inflamatórios Th1 e Th17, seguido de aumento de células T reguladoras", o que atenuou a resistência à insulina, reforçando a ação imunometabólica do ômega-3 (Lobato, 2025).

De forma integrada, esses nutrientes atuam como adjuvantes no manejo do diabetes: magnésio, vitamina C e vitamina D3 contribuem para reduzir estresse oxidativo e inflamação; B12 e K2 protegem, sobretudo, sistemas nervoso e vascular; e o ômega-3 modula a resposta inflamatória, melhora o perfil lipídico e pode favorecer a função mitocondrial, sem substituir o tratamento hipoglicemiante prescrito.

Em síntese, intervenções farmacológicas (controle glicêmico intensivo, uso de antioxidantes como o ácido alfa-lipóico, emprego de inibidores de SGLT2 e agonistas de GLP-1) e não farmacológicas (exercício físico regular, dieta adequada, educação em pé diabético e uso de calçado apropriado) não curam completamente a neuropatia diabética, mas atuam revertendo, em parte, a fisiopatologia subjacente: reduzem hiperglicemia, estresse oxidativo e inflamação crônica; melhoram a função mitocondrial e a produção de energia nos tecidos; preservam a microcirculação e as fibras nervosas, diminuindo o risco de neuropatia progressiva, úlceras e amputações periféricas. Essas estratégias integradas associam-se, de modo geral, a melhor controle clínico e a ganhos na qualidade de vida em comparação ao manejo restrito à farmacoterapia tradicional

A Contribuição da Levedura *Saccharomyces cerevisiae* para a Produção Energética Celular e Perspectivas Terapêuticas em Doenças Mitocondriais e Metabólicas

As mitocôndrias constituem organelas fundamentais para o metabolismo celular, sendo responsáveis por integrar o consumo de oxigênio com a produção de energia por meio da fosforilação oxidativa (OXPHOS), processo que culmina na geração de adenosina trifosfato (ATP), principal energético da célula. Além da produção energética, essas organelas participam de múltiplos processos metabólicos essenciais, incluindo o metabolismo de lipídios, regulação do cálcio intracelular, controle do apoptose e participação indireta na síntese de nucleotídeos necessários para a replicação do DNA e para a síntese de RNA (Wen et al., 2025; Chinnery, 2021).

As doenças mitocondriais correspondem a um grupo heterogêneo de enfermidades causadas por alterações na cadeia respiratória mitocondrial, podendo resultar de mutações tanto no DNA mitocondrial quanto no DNA nuclear que codifica proteínas essenciais para a estrutura e função dessas organelas. Essas alterações comprometem a produção de ATP e provocam falência energética celular, afetando especialmente tecidos com alta demanda metabólica, como cérebro, músculo esquelético e miocárdio (Dimauro, 2004; Saneto, 2020).

Entre as manifestações clínicas mais relevantes dessas patologias encontram-se síndromes neurometabólicas graves, como a síndrome de Leigh e a síndrome de Barth. A síndrome de Leigh, por exemplo, está associada a mutações que comprometem o processo de fosforilação oxidativa, reduzindo significativamente a produção de ATP e causando disfunção neurológica progressiva

(Poole et al., 2019; Wen et al., 2025).

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia dessas doenças, as opções terapêuticas permanecem limitadas. Nesse contexto, novas abordagens experimentais têm buscado alternativas metabólicas capazes de compensar falhas na respiração mitocondrial. Uma estratégia promissora envolve a exploração de vias metabólicas presentes em microrganismos eucarióticos, como a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, amplamente utilizada na produção de alimentos fermentados e considerada um importante modelo experimental em biologia molecular.

Pesquisas recentes conduzidas por investigadores do Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) demonstraram que essa levedura possui mecanismos metabólicos capazes de sustentar a síntese de nucleotídeos independentemente da respiração mitocondrial. Diferentemente das células humanas, que dependem fortemente da respiração mitocondrial para manter processos biossintéticos essenciais, a *Saccharomyces cerevisiae* apresenta vias metabólicas alternativas que permitem sua sobrevivência em condições anaeróbias (Lucio, 2026).

Especificamente, a levedura possui uma enzima que permite a síntese de nucleotídeos utilizando fumarato como substrato metabólico alternativo ao oxigênio. A identificação do gene responsável por essa enzima, denominado **ScURA**, possibilitou sua inserção experimental em células humanas e murinas com defeitos na cadeia respiratória mitocondrial. Após essa intervenção genética, observou-se que as células passaram a utilizar uma via metabólica alternativa para produzir nucleotídeos, restaurando sua capacidade de crescimento e proliferação mesmo na presença de deficiência mitocondrial (Lucio, 2026).

Esses achados evidenciam a possibilidade de contornar parcialmente as limitações impostas pela disfunção mitocondrial por meio da introdução de rotas metabólicas alternativas. Tal abordagem representa um avanço significativo na biologia mitocondrial e abre novas perspectivas terapêuticas para doenças atualmente consideradas de difícil tratamento. Estudos recentes sugerem que estratégias que visam restaurar ou compensar a função da cadeia respiratória, incluindo terapia gênica, expressão allotópica de enzimas e modulação metabólica, constituem áreas promissoras na medicina translacional voltada às doenças mitocondriais (Hong et al., 2023).

Além disso, a compreensão aprofundada da fisiologia mitocondrial também possui implicações relevantes para doenças metabólicas complexas, como o diabetes mellitus, nas quais a disfunção mitocondrial está frequentemente associada à resistência à insulina, estresse oxidativo e alterações na homeostase energética celular. Nesse contexto, a exploração de mecanismos

metabólicos alternativos inspirados em microrganismos eucarióticos pode contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas capazes de restaurar o metabolismo energético celular.

Portanto, a utilização da levedura *Saccharomyces cerevisiae* como modelo experimental representa uma ferramenta valiosa para a investigação de doenças mitocondriais. A identificação de vias metabólicas alternativas capazes de sustentar a síntese de nucleotídeos e a proliferação celular mesmo em condições de deficiência respiratória abre caminho para novas estratégias terapêuticas voltadas à correção ou compensação de defeitos mitocondriais. Conseqüentemente, essa linha de pesquisa apresenta potencial significativo para ampliar as possibilidades de tratamento de doenças mitocondriais e metabólicas, contribuindo para avanços futuros na medicina regenerativa e na biotecnologia biomédica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A discussão dos resultados desta pesquisa reforça que a neuropatia diabética e as complicações microvasculares do diabetes mellitus tipo 2 decorrem de um eixo fisiopatológico integrado, no qual hiperglicemia crônica, estresse oxidativo, inflamação de baixo grau e disfunção mitocondrial se retroalimentam e, ao mesmo tempo, se convertem em importantes alvos terapêuticos. No referencial levantado, observa-se que a hiperglicemia aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio na mitocôndria e em vias como polióis, hexosamina e formação de AGEs, o que promove dano oxidativo a lipídios, proteínas e DNA, além de ativar cascatas pró-inflamatórias que afetam endotélio e nervos periféricos (Vilar, 2020)

Do ponto de vista terapêutico, a literatura confirma que o controle glicêmico intensivo é a base da prevenção de microangiopatia. O estudo UKPDS demonstrou que o controle estrito da glicemia, com uso de insulina e sulfonilureias, reduz significativamente a incidência de retinopatia, nefropatia e neuropatia em comparação a condutas convencionais, evidenciando que a redução da hiperglicemia atenua o estímulo inicial para estresse oxidativo e inflamação (UKPDS, 1998). Este achado é coerente com a observação de que insulinas e antidiabéticos orais diminuem a formação de AGEs e a ativação de vias pró-oxidantes, reduzindo o dano vascular e neural.

Ceriello (2006). Os marcadores laboratoriais³ revisados corroboram essa relação: níveis elevados de MDA/TBARS e redução da atividade de SOD, CAT e GPx indicam aumento de peroxidação lipídica e queda da capacidade antioxidante, enquanto a alteração do estado redox (redução de GSH e aumento da razão GSSG/GSH) revela um ambiente celular oxidado. Em paralelo, aumentos de PCR-us, fibrinogênio, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-17 e homocisteína configuram um quadro de inflamação sistêmica crônica e de risco cardiometabólico, associado à resistência à insulina, à disfunção endotelial e à maior probabilidade de complicações vasculares (Piccirillo et al., 2004; silva; Medeiros; Lopes, 2013; batista, 2014). Esses achados sustentam a ideia de que o DM2 não é apenas uma doença metabólica, mas também uma condição inflamatória e redox-dependente.

Entre os antioxidantes farmacológicos, o ácido alfa-lipóico e a vitamina E se destacam como adjuvantes. Ensaio com suplementação de ácido alfa-lipóico e alfa-tocoferol em pacientes com DM2 mostram redução de marcadores de estresse oxidativo e melhora de parâmetros metabólicos, sugerindo benefício sobre a ação da insulina e sobre a inflamação sistêmica (Oliveira, 2008). Revisões sobre neuropatia diabética apontam que o ácido alfa-lipóico reduz estresse oxidativo em nervos distais, melhora o fluxo sanguíneo neural e alivia sintomas neuropáticos, com potencial efeito protetor em estágios iniciais de neuropatia (Bhatti et al., 2005; Johansen et al., 2005). Silva, Lima e Oliveira (2015) reforçam que "compostos antioxidantes que previnem a formação e/ou neutralizam os radicais livres oriundos do estresse oxidativo podem ter um papel relevante no tratamento das complicações neurológicas do diabetes mellitus" (Silva et al., 2015, p. 120).

Os resultados também convergem para o reconhecimento de uma fisiopatologia da neuropatia diabética ancorada na combinação de fatores metabólicos (hiperglicemia, estresse oxidativo) e vasculares (isquemia neural). Grassi (2024) descreve que a neuropatia decorre de "mecanismos metabólicos e vasculares, nos quais o excesso de glicose leva à geração de espécies

³ **Marcadores de Estresse Oxidativo e Sistema Antioxidante:** **MDA** – Malondialdeído Produto da peroxidação lipídica, amplamente utilizado como biomarcador indireto de dano oxidativo às membranas celulares. **TBARS** – Thiobarbituric Acid Reactive Substances (Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico). Método laboratorial que estima os níveis de MDA e outros subprodutos da peroxidação lipídica. **SOD** – Superóxido Dismutase Enzima antioxidante que catalisa a dismutação do radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), constituindo a primeira linha de defesa antioxidante celular. **CAT** – Catalase. Enzima antioxidante responsável pela conversão do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em água e oxigênio, prevenindo formação de radicais hidroxila. **GPx** – Glutathione Peroxidase. Enzima que reduz peróxidos orgânicos e peróxido de hidrogênio utilizando glutathione reduzida (GSH) como substrato. **GSH** – Glutathione Reduzida. Principal antioxidante intracelular não enzimático, fundamental para manutenção do equilíbrio redox celular.

reativas de oxigênio, inflamação e comprometimento da microcirculação neural", com degeneração axonal e desmielinização progressivas (Grassi, 2024, p. 5). A revisão da Sociedade de Medicina Interna de Buenos Aires sobre polineuropatia diabética enfatiza que a hiperglicemia prolongada aumenta EROs, reduz enzimas antioxidantes e ativa vias pró-inflamatórias, agravando a disfunção endotelial e a resistência à insulina, num processo de "inflammaging" que acelera o desgaste de vasos e nervos (Newsholme et al., 2022)

A literatura recente amplia esse panorama ao incluir antidiabéticos orais modernos, como inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor de GLP-1, que apresentam efeitos cardiometabólicos e anti-inflamatórios para além da redução de HbA1c. Figueiredo et al. (2025) mostram que inibidores de SGLT2 promovem glicosúria, melhoram sensibilidade à insulina, reduzem rigidez arterial e melhoram a função endotelial, contribuindo para menor estresse oxidativo e melhor proteção de vasos sanguíneos. Santos et al. (2024) relatam que agonistas de GLP-1 reduzem eventos cardiovasculares maiores, peso corporal, inflamação sistêmica e apresentam efeitos neuroprotetores, com redução de neuroinflamação e preservação da função mitocondrial em modelos experimentais (Santos et al., 2024; Montes et al., 2025).

Os achados também destacam o papel de micronutrientes e compostos bioativos como adjuvantes. Magnésio, vitamina C e vitamina D3 estão associados à melhora do estado redox, da resistência à insulina e de marcadores inflamatórios em indivíduos com DM2, enquanto B12 e K2 têm papel protetor sobre sistemas nervoso e vascular, e o ômega-3 modula a resposta inflamatória, melhora perfil lipídico e pode favorecer a função mitocondrial (Emilly, 2021; Santos; silva; Barbosa, 2022; oliveira; santos; mendes, 2023; Crnutri, 2016; Lobato, 2025). Esses resultados sustentam o uso criterioso desses nutrientes como complemento, não substituto, da farmacoterapia hipoglicemiante.

No âmbito das intervenções não farmacológicas, os resultados reforçam que o exercício físico regular promove melhora da sensibilidade à insulina, reduz a glicemia, aumenta glutatona e melhora marcadores de estresse oxidativo, além de atenuar sintomas neuropáticos (SILVA, 2022; PRESTES et al., 2019, apud FERREIRA, 2022). Estudos revisados mostram que o treinamento aeróbico em diabéticos com neuropatia pode melhorar controle glicêmico e funcionalidade, enquanto a prática sistemática de exercício e dieta adequada se associa a melhor qualidade de vida.

Por fim, a discussão aponta para a importância de estratégias de prevenção do pé diabético, nas quais o uso de calçados adequados, educação em autocuidado e avaliação periódica

do risco são componentes centrais. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes e de Angiologia e Cirurgia Vascular, articuladas ao consenso IWGDF, indicam que calçados fechados, sem costuras internas, com bico amplo e solado estável, além de calçados terapêuticos em pés de risco, reduzem significativamente a ocorrência e a recidiva de úlceras e amputações (Sociedade brasileira de diabetes, 2021, 2024, 2025; Duarte Junior et al., 2024; Lima et al., 2024).

Assim, a síntese dos resultados permite afirmar que intervenções farmacológicas (insulinas, antidiabéticos orais modernos, antioxidantes), adjuvantes nutricionais (magnésio, vitaminas C, D3, B12, K2, ômega-3), levedo de cerveja, e estratégias não farmacológicas (exercício físico, dieta, educação em pé diabético e calçados adequados) atuam de forma complementar sobre os principais mecanismos fisiopatológicos da hiperglicemia, estresse oxidativo, inflamação crônica, disfunção mitocondrial e isquemia neural contribuindo para retardar a progressão da neuropatia, reduzir o risco de úlceras e amputações e melhorar a qualidade de vida em pessoas com DM2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura evidencia que o diabetes mellitus tipo 2 é uma condição crônica complexa, sustentada por hiperglicemia, resistência à insulina, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inflamação de baixo grau, que se articulam para acelerar o envelhecimento inflamatório, a neuropatia diabética e o risco de amputações periféricas. Nesse contexto, o tratamento atual não se limita ao controle glicêmico isolado, mas exige estratégias terapêuticas integradas que incluam intervenções farmacológicas (insulinas, antidiabéticos orais modernos, antioxidantes) e intervenções não farmacológicas (atividade física regular, alimentação adequada, educação em saúde e cuidados estruturados com os pés).

A evidência científica revisada indica que o controle glicêmico rigoroso, associado a medidas de redução de estresse oxidativo e inflamação, é capaz de retardar a progressão das complicações micro e macrovasculares, reduzir a intensidade dos sintomas neuropáticos, diminuir a frequência de úlceras e amputações e melhorar a qualidade de vida das pessoas com diabetes mellitus tipo 2. Do ponto de vista fisiopatológico, intervenções que preservam a função mitocondrial, restabelecem parte do equilíbrio redox e diminuem a ativação de vias pró-inflamatórias contribuem para atenuar o "inflammaging" e proteger vasos e tecidos nervosos, sem, entretanto, eliminar completamente a doença.

Sob a perspectiva da ciência, ainda não existe cura definitiva para o diabetes mellitus tipo 2, mas há um avanço consistente em direção ao conceito de remissão e de controle metabólico profundo, especialmente com a combinação de terapia farmacológica avançada, mudança intensiva de estilo de vida e, em casos selecionados, intervenções metabólicas como a cirurgia bariátrica. Ao mesmo tempo, a compreensão cada vez mais detalhada da interação entre mitocôndria, estresse oxidativo, inflamação e envelhecimento abrem caminho para o desenvolvimento de novos fármacos e estratégias personalizadas que visam não apenas controlar a glicemia, mas modular mecanismos moleculares de dano, aproximando a prática clínica de um manejo cada vez mais preventivo, protetor de órgãos-alvo e orientado à melhora integral da qualidade de vida em diabetes mellitus tipo 2.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P. R.; RIBEIRO, S. M.; LIMA, F. C. Controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 2 praticantes de atividade física. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, 2024. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1705>. Acesso em: 17 jan. 2026.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

BATISTA, D. E. R. Inflamação, síndrome metabólica e marcadores de risco cardiovascular em adultos. 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2014. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/bitstream/tede/1170/1/dissertacao%20Debora.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2026.

BHATTI, F. et al. Mecanismos dos efeitos antioxidantes e pró-oxidantes do ácido alfa-lipoico. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 24, n. X, p. XX-XX, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815505929>. Acesso em: 17 jan. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cuidado com os pés. Linhas de Cuidado – Diabetes mellitus tipo 2 no adulto. Brasília, 2018. Disponível em: [https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/diabetes-mellitus-tipo-2-\(DM2\)-no-adulto/unidade-de-atencao-primaria/dm2-chronica/cuidado-com-os-pes](https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/diabetes-mellitus-tipo-2-(DM2)-no-adulto/unidade-de-atencao-primaria/dm2-chronica/cuidado-com-os-pes). Acesso em: 17 jan. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diabetes Mellitus tipo 2. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/PCDTDM2.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Diabetes Mellitus tipo 2 na Atenção Especializada. Brasília, DF, ano. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 17 jan. 2026.

CALLAGHAN, B. C.; PRICE, R. S.; FELDMAN, E. L. Diabetic neuropathy: summary of clinical trials. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 5, p. 301-313, 2020. DOI: 10.1038/s41582-020-0354-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41582-020-0354-9>. Acesso em: 8 mar. 2026.

CERIELLO, A. Estresse oxidativo e suas implicações nas complicações diabéticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 277-289, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/CwVWysjFPY8vzZPxzKMtxHq/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 jan. 2026.

CERIELLO, A. Novos insights sobre estresse oxidativo e complicações diabéticas podem levar a uma terapia antioxidante "causal". **Diabetes Care**, Nova York, v. 26, n. 5, p. 1589-1596, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/CwVWysjFPY8vzZPxzKMtxHq/?lang=pt>. Acesso em: 17 jan. 2026.

CHINNERY, Patrick F. Primary mitochondrial disorders overview. **GeneReviews**. Seattle: University of Washington, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>. Acesso em 12 de janeiro de 2026.

OSTA, L. F. e outros. Abordagens atuais no tratamento da diabetes tipo 2: uma revisão das terapias farmacológicas e não farmacológicas. **Revista Brasileira de Ciências Interdisciplinares da Saúde**, 2023. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/575>. Acesso em: 17 jan. 2026.

COSTA, T. S.; SANTOS, M. A.; PEREIRA, F. R. O papel dos antioxidantes na prevenção de doenças crônicas. **Revista Rease**, São Paulo, v. X, n. X, p. XX-XX, 2020. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/4663/1754/6990>. Acesso em: 17 jan. 2026.

CRASTOS, M. C. et al. Rastreamento das complicações da diabetes mellitus tipo 2 na atenção primária: uma revisão integrativa. **Revista Fisio & Terapia**, 2023. Disponível em: <https://revistaft.com.br/rastreamento-das-complicacoes-da-diabetes-mellitus-tipo-2-na-atencao-primaria-uma-revisao-integrativa/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

CRNUTRI. Ômega 3 e Diabetes Mellitus tipo 2. Centro de Pesquisa em Nutrição Humana Aplicada, USP, 2016. Disponível em: <https://www.fsp.usp.br/crnutri/index.php/2016/01/20/omega-3-e-diabetes-mellitus-tipo-2/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

COUTINHO, E. S. F. et al. O acometimento renal na hipertensão arterial e diabetes mellitus: implicações para a prática clínica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 2, p. 42-50, 2012. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/revistahupe/article/download/7082/5074/25159>. Acesso em: 17 jan. 2026.

DIMAURO, Salvatore. Mitochondrial diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics**, v. 1658, n. 1–2, p. 80-88, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005272804001367/pdf?md5=f9b02c220e50098f30bfb6716789e9bd&pid=1-s2.0-S0005272804001367-main.pdf>. Acesso em 20 de janeiro de 2026.

DUARTE JUNIOR, A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vasculare para o manejo do pé diabético. **Jornal Vascular Brasileiro**, São Paulo, v. 23, e20230087, 2024. Disponível em: <https://jvascbras.org/article/10.1590/1677-5449.202300871/pdf/jvb-23-e20230087.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2026.

EMILLY, S. S. Efeitos da suplementação de vitamina D no diabetes mellitus: revisão narrativa. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/6645/1/TCC%20EMILLY.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2026.

FERREIRA, L. S. A relevância da prática de exercícios físicos na melhoria da qualidade de vida dos diabéticos. **Revista FT**, 2022. Disponível em: <https://revistaft.com.br/a-relevancia-da-pratica-de-exercicios-fisicos-na-melhoria-da-qualidade-de-vida-dos-diabeticos/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

FELDMAN, E. L.; NAVÉ, K. A.; et al. Diabetic neuropathy. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 42, 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1>. Acesso em: 8 mar. 2026.

FIGUEIREDO, M. C. S. de et al. Efeitos dos inibidores de SGLT2 no controle glicêmico e na proteção cardiorrenal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Revista Arace**, v. X, n. X, p. XX-XX, 2025. Disponível em: <https://periodicos.newsciencepubl.com/arace/article/view/10769>. Acesso em: 17 jan. 2026.

GIEROBA, B. et al. Diabetes mellitus tipo 2 – terapias convencionais e emergentes na modulação de inflamação e estresse oxidativo. **Pharmacological Research**, v. X, n. X, p. XX-XX, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580825001244>. Acesso em: 17 jan. 2026.

GRASSI, J. P. A. Neuropatia diabética: uma revisão de literatura: análise da etiologia, fisiopatologia, classificações, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/71662/50289/176297>. Acesso em: 17 jan. 2026.

GRUPO DE ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE DIABETES DO REINO UNIDO (UKPDS). Controle intensivo da glicose no sangue com sulfonilureias ou insulina em comparação com o tratamento convencional e risco de complicações em pacientes com diabetes tipo 2. **The Lancet**, v. 352, p. 837-853, 1998. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/WCXPmF4BptP7YyVvhHrQJ6j/?lang=pt>. Acesso em: 17 jan. 2026.

HONG, S. et al. Clinical approaches for mitochondrial diseases. **Cells**, v. 12, n. 20, 2494, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37887337/>. Acesso em: 02 fev. 2026.

JOHANSEN, J. S. et al. Estresse oxidativo e uso de antioxidantes no diabetes: conectando a ciência básica à prática clínica. **Cardiovascular Diabetology**, v. 4, n. 5, p. 1-11, 2005. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-4-5>. Acesso em: 17 jan. 2026.

LIMA, A. O. et al. Potencial terapêutico da vitamina D no combate ao estresse oxidativo na retinopatia diabética. Anais da IV Jornada de Urgência e Emergência Lauec, 2023. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/iv-jornada-nacional-de-urgencia-e-emergencia-lauec-am-354897/666617-potencial-terapeutico-da-vitamina-d-no-combate-ao-estresse-oxidativo-na-retinopatia-diabetica/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

LIMA, G. R. et al. Efeito do calçado adequado na prevenção de recidivas de úlceras nos pés em pessoas com diabetes: revisão integrativa. Anais SOBEST, 2024. Disponível em: <https://anais.sobest.com.br/cpe/article/view/1015>. Acesso em: 17 jan. 2026.

LOBATO, R. et al. Estudo sugere que ômega-3 atenua processo que leva ao diabetes. **Nutrientes**, 2025. Reportagem Agência FAPESP. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/estudo-sugere-que-omega-3-atenua-processo-que-leva-ao-diabetes/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

LUCIO, Cristina G. La levadura de cerveza enseña a las células humanas a reparar defectos mitocondriales. **Diario Médico**, 2026. Disponível em: <https://www.diariomedico.com/medicina/investigacion/levadura-cerveza-ensena-celulas-humanas-reparar-defectos-mitocondriales.html>. Acesso em: 10 jan. 2026.

MELLO, V.; GROSS, J. L. A predisposição genética para o desenvolvimento da retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 415-423, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/xXhwkRS9GxDqWFn7nCKb4hB/?lang=pt>. Acesso em: 17 jan. 2026.

MENDES, R. et al. Stress oxidativo e seus efeitos na insulino-resistência e nas complicações do diabetes mellitus. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, ano, volume, páginas, 2008. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/780>. Acesso em: 17 jan. 2026.

MONTES, L. A. e outros. Efeitos neurometabólicos dos agonistas de GLP-1: neuroproteção, inflamação e função mitocondrial. **New Science Journal**, v. X, n. X, p. XX-XX, 2025. Disponível em: <https://periodicos.newsciencepubl.com/err01/article/download/9616/11362>. Acesso em: 17 jan. 2026.

NEWSHOLME, P.; CRUZAT, V.; MENDES DA SILVA, C. Polineuropatía diabética: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 33, n. 6, p. 1-12, 2022. DOI: 10.1016/j.rmclc.2022.07.004. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es>

revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-polineuropatia-diabetica-fisiopatologia-diagnostico-S071686402200068X. Acesso em: 8 mar. 2026.

OLIVEIRA, A. M. O. O impacto da intervenção com suplementação de ácido lipóico e alfa-tocoferol em componentes da síndrome metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1178020>. Acesso em: 17 jan. 2026.

OLIVEIRA, A. P.; SANTOS, D. C.; MENDES, L. B. O papel da suplementação de ômega-3 no diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 17, n. 104, p. 1-12, 2023. Disponível em: <https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/2311>. Acesso em: 17 jan. 2026.

OLIVEIRA, E. A. et al. Treinamento físico na glicemia e estresse oxidativo em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, n. 1, p. XX-XX, 2020. Disponível em: https://rbme.org.br/wp-content/uploads/articles_xml/1517-8692-rbme-26-01-7/1517-8692-rbme-26-01-7.pdf. Acesso em: 17 jan. 2026.

OLIVEIRA, M. R. Magnésio para diabetes: benefícios e qual o mais indicado. **Ocean Drop**, 2025. Disponível em: <https://www.oceandrop.com.br/blog/magnesio-para-diabetes>. Acesso em: 17 jan. 2026.

PICCIRILLO, L. J. et al. Marcadores de inflamação em pacientes com diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 2, p. 286-292, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/6r8cvqHVBVjLgXqDgGfbhPv/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

POLINEUROPATÍA diabética en diabetes mellitus tipo 2: inflamación, estrés oxidativo y función mitocondrial. Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires, 2022. Disponível em: https://smiba.org.ar/curso_medico_especialista/lecturas_2022/Polineuropat%C3%ADa%20diab%C3%A9tica%20en%20diabetes%20mellitus%20tipo%202.pdf. Acesso em: 17 jan. 2026.

PORTAL AFYA. Tratamento intensivo da PA em pacientes com DM2. **Portal Afya – Endocrinologia**, 2025. Disponível em: <https://portal.afya.com.br/endocrinologia/tratamento-intensivo-da-pa-em-pacientes-com-dm2>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SANTOS, F. R. et al. Complicações crônicas decorrentes do Diabetes mellitus. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, Itabira, v. 10, n. 15, eXXXX, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/21794/19404/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SANTOS, M. Efeitos da suplementação de ácido alfa lipoico no tratamento da neuropatia diabética: revisão integrativa. Universidade do Estado da Bahia, 2025. Disponível em: <https://saberaberto.uneb.br/items/25c47309-d8fe-48fd-a8e8-fc90aa9b18b3>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SANTOS, R. et al. Efeitos nos desfechos cardiovasculares em diabetes tipo 2 sob uso de agonistas de GLP-1 e inibidores de SGLT2. **Contribuições a las Ciencias de la Salud**, v. X, n.

X, p. XX-XX, 2024. Disponível em:

<https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/13140>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SANTOS et al. Aspectos atuais sobre diagnóstico laboratorial da Diabetes mellitus: mini revisão de literatura. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 11, n. 7, e40611730105, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/30105/25997>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SANTOS, T. A.; SILVA, G. F.; BARBOSA, M. L. Efeito da suplementação de vitamina D sobre os parâmetros glicêmicos e inflamatórios de idosos com diabetes tipo 2: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/42990/pdf/116845>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SHABALALA, S. C. et al. Efeitos prejudiciais da peroxidação lipídica no diabetes tipo 2. **Antioxidantes**, v. 11, n. 10, 2071, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/10/2071>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SILVA, A. C. C. Impacto do exercício aeróbico sobre a funcionalidade e glicemia em diabéticos com neuropatia: revisão sistemática. 2022. Monografia (Graduanda em Fisioterapia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2022. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/64024>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SILVA, A. P.; MEDEIROS, J. R.; LOPES, F. M. Inter-relação entre diabetes, citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-17 e TNF- α) e periodontite apical. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 42, n. 3, p. 212-219, 2013. Disponível em: <https://www.revodontolunesp.com.br/article/588019127f8c9d0a098b4f74>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SILVA, J. R. et al. Diabetes mellitus tipo II: uma análise de políticas de prevenção, educação em saúde e controle no contexto da saúde pública. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, 2024. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/50362/39450/512066>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SILVA, et al. Análise acerca das complicações crônicas decorrentes do diabetes mellitus tipo 2. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. X, p. XX-XX, 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/67138>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SILVA, M. R. Estresse oxidativo e inflamação crônica de baixo grau na fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2. **ACTA MSM**, 2025. Disponível em: https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA_MSM/article/view/596. Acesso em: 17 jan. 2026.

SILVA, P. H. et al. Uso dos inibidores de SGLT2 e dos agonistas dos receptores de GLP-1 nas doenças cardiovasculares. **Acervo Mais em Saúde**, v. X, s.X., p. XX-XX, 2025. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/21512>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SILVA, et al. O efeito do uso de antioxidantes na prevenção e tratamento de complicações neurológicas do diabetes mellitus. **Revista de Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 19, n. X, p. 115-125, 2015. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/5432>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Algoritmo para prevenção e tratamento do pé diabético. São Paulo, 2024. Disponível em: https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2025/03/cartilha-digital-algoritmo_082024.pdf. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Avaliação e tratamento da doença renal do diabetes. Diretriz Oficial SBD, 2025. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/avaliacao-e-tratamento-da-doenca-renal-do-diabetes/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico e prevenção de úlceras no pé diabético. Diretriz oficial da SBD, 2025. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-e-prevencao-de-ulceras-no-pe-diabetico/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico e tratamento da neuropatia periférica diabética. Diretriz oficial da SBD, 2025. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/prevencao-diagnostico-e-tratamento-da-neuropatia-periferica-diabetica/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo, ano. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Manejo da terapia antidiabética no DM2. Diretriz Oficial SBD, 2025. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-da-terapia-antidiabetica-no-dm2-2/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Manual de cuidados com os pés para pessoas com diabetes em tempos de Covid-19. São Paulo, 2021. Disponível em: https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/12/12_2021_E-book_Manual-de-Cuidados-com-os-Pes-em-tempos-de-Covid-19_SBD-1.pdf. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Vitamina B12 e diabetes – afinal, o que fazer? São Paulo, 2021. Disponível em: <https://diabetes.org.br/vitamina-b12-e-diabetes/>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA. Diabetes: terapêuticas antidiabéticas e proteção cardiovascular. Lisboa, 2025. Disponível em: <https://spc.pt/wp-content/uploads/2025/04/Diabetes-versao-definitiva-reduzido.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOUSA, L. et al. Controle glicêmico e complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Revista Rease**, São Paulo, v. X, n. X, p. XX-XX, 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/download/15203/7911/33456>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOUZA, D. G. e outros. Biomarcadores utilizados no diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2: revisão sistemática. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 13, n. 1, eXXX, 2024. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/49983/39110/509034>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOUZA, G. H. e outros. Influência do exercício sobre diabetes tipo 2: uma revisão da literatura. **Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. X, n. X, p. XX-XX, 2020. Disponível em: <https://editora.univassouras.edu.br/index.php/RFEU/article/download/3269/1864/16531>. Acesso em: 17 jan. 2026.

SOUZA, L. P. Avaliação do estado redox: fundamentos bioquímicos e aplicações clínicas. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/36855/1/AvaliacaoEstadoRedox.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2026.

TORRES, H. C. et al. Qualidade de vida em pacientes com diabetes mellitus antes e após participação em programa educativo. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 2, p. 348-354, 2013. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/01/1048204/520-1814-1-rv.pdf>. Acesso em: 17 jan. 2026.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ. Fisiopatologia da neuropatia diabética. Belém, 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufpa.br/bitstreams/c1c43b5d-12bb-4286-a976-fd340c54c7af/download>. Acesso em: 17 jan. 2026.

VASCONCELOS, M. R. et al. Qualidade de vida de pacientes diabéticos do tipo 2 através do SF-36: revisão integrativa. **Human Research Journal**, 2022. Disponível em: <https://hrj.emnuvens.com.br/hrj/article/download/439/337/1612>. Acesso em: 17 jan. 2026.

VILAR, C. M. Neuropatia diabética: uma revisão de literatura sobre a etiologia e suas implicações clínicas. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 3, n. X, p. 790-802, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/71662/50289/176297>. Acesso em: 17 jan. 2026.

WEN, H. et al. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to clinical therapies. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-02044-3>. Acesso em: 20 jan. 2026.